**ANNEXE I**

**RƒSUMƒ DES CARACTƒRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CEA-Scan

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CEA-Scan (arcitumomab), trousse pour la préparation du CEA-Scan marqué au $^{99m}$Tc, poudre pour injection.

Chaque fiole de 3 ml contient 1,25 mg d'arcitumomab (fragments d'anticorps monoclonaux anti-CEA IMMU-4 Fab' comprenant principalement du Fab', mais contenant également du $F(ab')_2$ ne dépassant pas ≤ 5 % de protéine totale et des fragments de chaînes H [lourde] et L [légère]), tamponné à un pH compris entre 5 et 7; 0,29 mg de chlorure stanneux; du chlorure de sodium; du tartrate de sodium et de potassium; de l'acétate de sodium; du sucrose et de l'argon.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour injection.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications diagnostiques

Après reconstitution par une solution de pertechnétate de sodium [$^{99m}$Tc], le CEA-Scan est indiqué uniquement chez les patients atteints de cancer du côlon ou du rectum histologiquement prouvé, pour la mise en évidence de la récidive tumorale et/ou de métastases. Chez ces patients le CEA-Scan est employé en complément d'autres méthodes d'imagerie, telles que l'échographie ou la tomodensitométrie dans les cas suivants:

- les patients présentant des signes de récidive tumorale et/ou de métastases de cancer du côlon ou du rectum, dans le bilan d'extension de la maladie, notamment avant résection chirurgicale et/ou autre traitement ;

- les patients chez lesquels on suspecte une récidive tumorale et/ou des métastases de cancer du côlon ou du rectum, en raison d'une élévation de concentration sanguine d'antigène carcinoembryonnaire (ACE).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le CEA-Scan est reconstitué à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium [$^{99m}$Tc] et dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium isotonique pour obtenir un volume final de 5 à 10 mL.

La dose recommandée chez l'adulte est une dose unique de 1 mg de fragments Fab' marqués par une activité de 750 à 1000 MBq de $^{99m}$Tc. La solution marquée (5 à 10 mL) doit être administrée en injection intraveineuse, lente durant environ 30 secondes.

L'immunoscintigraphie, tant planaire que tomographique, doit être réalisée, de préférence, de deux à cinq heures après l'injection.

En cas d'administration répétée, voir section 4.4.10.

## 4.3 Contre-indications

Patients ayant une hypersensibilité ou une allergie connue aux protéines de souris.

Grossesse.

## 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

### 4.4.1 Utilisation de produits radiopharmaceutiques

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par un personnel compétent dûment autorisé par les autorités compétentes pour l'utilisation et la manipulation des radionucléides.

Ce produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées, dans un environnement hospitalier autorisé. Sa réception, son stockage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations des organismes locaux compétents.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés par l'utilisateur de façon à satisfaire à la fois aux exigences de sécurité et de qualité pharmaceutiques. Les précautions particulières d'asepsie doivent être prises, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F.).

### 4.4.2 Préparation

Immédiatement avant utilisation, le CEA-Scan [$^{99m}$Tc] est reconstitué à partir des produits contenus dans le flacon. Le contenu du flacon ne peut être administré directement au patient.

### 4.4.3 Protocole d'acquisition recommandé

Une image planaire corps entier peut être acquise 2 à 5 heures après l'injection pour repérer les localisations tumorales du cancer colo-rectal. Le champ d'acquisition doit inclure le bassin, l'abdomen, le thorax et la tête et le taux de comptage total doit atteindre 500 kcoups par image. Il est recommandé d'acquérir des images codées sur deux octets et/ou des images analogiques selon une matrice 128 x 128.

La tomographie d'émission mono-photonique (TEMP) du bassin et de l'abdomen peut être également effectuée 2 à 5 heures après l'injection. Les paramètres recommandés pour cette TEMP sont les suivants : 60 projections en mode pas à pas sur 360°, 30 secondes par image selon une matrice 64 x 64. Le traitement des données doit comprendre la rétroprojection filtrée et la reconstruction en trois plans (transversal, frontal et sagittal).

Des variations de ce protocole (par exemple, une TEMP supplémentaire de la tête) sont possibles selon les circonstances cliniques. Lorsqu'une acquisition tardive (18 à 24 heures) est effectuée, l'activité de l'intestin et de la vésicule biliaire peut gêner la bonne visualisation de la tumeur. Par conséquent, ces images tardives doivent être comparées à celles obtenues antérieurement (2 à 5 heures).

En raison de l'excrétion urinaire du fragment marqué, le patient doit uriner avant l'acquisition afin de diminuer l'activité vésicale.

### 4.4.4 Spécificité tumorale du produit

Le CEA-Scan n'est pas spécifique du cancer colo-rectal étant donné que l'ACE peut être exprimé par d'autres cancers, tels certains cancers digestifs (par exemple, tumeurs de l'oesophage, de l'estomac, du pancréas ou des voies biliaires) mais aussi cancer médullaire de la thyroïde, cancers du poumon, du sein, de l'ovaire, de l'endomètre ou du col de l'utérus.

### 4.4.5 Faux positifs

Dans une étude réalisée chez des patients ayant au moins une localisation connue de récidive tumorale ou de métastases de cancer colo-rectal, un seul patient sur 122 (0,8 %) a été classé comme faux positif.

Dans une étude effectuée chez des patients sans aucune autre preuve de localisation radiologique de cancer colo-rectal, mais ayant des signes cliniques ou biochimiques de récidive tumorale ou de métastases, 11 patients sur 88 (12,5 %) ont été classés comme faux positifs.

Les zones les plus sujettes à donner des faux positifs, particulièrement en mode planaire, sont situées d'une part pour les temps très précoces d'acquisition (1 à 3 heures après l'injection), à proximité des principaux organes richement vascularisés (coeur, gros vaisseaux, etc.) et d'autre part pour les temps tardifs (18 à 24 heures après l'injection), près des sites de catabolisme et d'élimination du fragment d'anticorps (reins et vessie) et dans l'intestin. Il est donc recommandé de procéder à l'acquisition des images peu de temps après l'injection, c'est-à-dire dans les 2 à 5 heures qui suivent. Il existe un risque de faux positifs aux temps tardifs (18 à 24 heures) en raison de la visualisation du contenu colique et de la vésicule biliaire. Cependant, si une acquisition tardive doit être comparée à une acquisition plus précoce, l'activité intestinale normale peut alors être identifiée en repérant le déplacement de l'activité intestinale entre deux acquisitions successives, suggérant une localisation non spécifique.

En ce qui concerne la visualisation de tumeurs à proximité des reins ou de la vessie, il est recommandé de vider la vessie avant l'acquisition d'images afin de diminuer l'activité vésicale et de réaliser une TEMP centrée sur les reins et la vessie.

### 4.4.6 Lésions hyperfixantes ("chaudes"), hypofixantes au centre/hyperfixantes en périphérie ("en anneaux") et hypofixantes ("froides")

Les lésions "chaudes" ou "en anneaux" doivent être considérées comme positives, en faveur de localisation tumorale. Cependant, une lésion "froide" peut également être interprétée comme en faveur d'une localisation tumorale si d'autres données cliniques viennent conforter cette interprétation. Avec le temps, les lésions "en anneaux" se transforment habituellement en lésions "chaudes " et les lésions "froides" en lésions "en anneaux". En raison d'une faible vascularisation, les lésions de grande taille apparaissent souvent "froides". Dans les études cliniques, toutes les lésions "froides" interprétées comme étant "positives" se sont avérées cancéreuses (18 lésions), ce qui indique que les lésions "froides", observées chez des patients fortement suspects ou à haut risque de récidive ou de métastases, sont à forte probabilité de malignité.

### 4.4.7 Performance du CEA-Scan dans la détection tumorale

Le CEA-Scan permet de repérer les cancers colo-rectaux, y compris les foyers tumoraux de moins de 1 cm de diamètre. Sa valeur prédictive positive est de 98 % pour le diagnostic de récidive tumorale ou de métastases de cancer colo-rectal, lorsque la tomodensitométrie et la scintigraphie au CEA-Scan sont toutes deux positives pour une même localisation, lorsque ces deux tests sont négatifs pour une même région, la valeur prédictive négative est de 75%.

- Foie : Le CEA-Scan fournit des informations complémentaires à celles fournies par la tomodensitométrie, lorsque le cancer colo-rectal a induit des lésions secondaires intra-hépatiques.

- Pelvis et abdomen (foie exclu) : Le CEA-Scan est significativement plus sensible que la tomodensitométrie pour le bilan d'extension du cancer colo-rectal dans le pelvis et l'abdomen, foie exclu.

- Os et cerveau : On doit utiliser les techniques diagnostiques habituelles autres que le CEA-Scan pour rechercher une éventuelle dissémination du cancer colo-rectal à l'os et au cerveau.

### 4.4.8 Hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques et d'autres réactions d'hypersensibilité peuvent survenir lorsque des protéines de souris sont administrées au patient. Des installations appropriées et un personnel formé à une réanimation cardio-pulmonaire doivent être immédiatement disponibles en cas de réaction secondaire.

### 4.4.9 Anticorps humains anti-souris (HAMA)

On a pu observer la présence d'anticorps humains anti-souris (HAMA), aussi bien avant qu'après une seule administration de CEA-Scan (se reporter à la section : Effets indésirables). Le développement d'HAMA a été observé chez 1 % au plus des patients recevant le CEA-Scan. En outre, les patients ayant précédemment reçu des produits à base d'anticorps monoclonaux de souris sont plus susceptibles de développer des HAMA. Chez les patients avec HAMA, la fréquence des réactions allergiques ou d'une hypersensibilité est plus élevée et l'efficacité de la détection tumorale s'en trouve alors réduite.

### 4.4.10 Administration répétée

Les données cliniques attestant de l'innocuité et de l'efficacité d'injections répétées ne sont disponibles que chez 22 patients. Lorsqu'un dosage approprié n'a pas mis en évidence d'HAMA dans le sérum d'un patient, une nouvelle administration peut être répétée après un délai au moins égal à trois mois. La dose totale d'irradiation reçue par le patient doit également être prise en compte.

### 4.4.11 Patients de moins de 21 ans

Aucune étude n'a été effectuée.

### 4.4.12 Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude n'a été effectuée. Cependant, vu la faible dose de protéines administrées et la brève demi-vie du $^{99m}$Tc, il n'est probablement pas nécessaire de modifier la posologie.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude n'a été effectuée mais aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée à ce jour.

## 4.6 Utilisation au cours de la grossesse et allaitement

### 4.6.1 Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez la femme en âge de procréer, il faut se préoccuper d'une éventuelle grossesse. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, il est important que l'exposition aux rayonnements ionisants soit réduite au minimum et adaptée aux informations cliniques que l'on souhaite obtenir. D'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants doivent alors être envisagées.

### 4.6.2 Grossesse

Une technique d'imagerie nucléaire utilisée chez une femme enceinte entraîne également une irradiation du foetus. Le CEA-Scan est contre-indiqué pendant la grossesse. L'administration de 740 MBq de CEA-Scan délivre une dose d'environ 4,1 mGy à l'embryon ou au foetus au stade initial.

### 4.6.3 Allaitement

Avant d'administrer un radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il est nécessaire d'envisager la possibilité de réaliser l'examen après la fin de l'allaitement ou bien de choisir le radiopharmaceutique le mieux approprié en se souvenant que le radionucléide passe dans le lait. Si l'administration ne peut être évitée, il faut interrompre l'allaitement et jeter le lait recueilli pendant cette période. L'allaitement peut être repris dès que la radioactivité présente dans le lait ne risque plus d'entraîner pour l'enfant une dose d'irradiation supérieure à 1 mSv. Etant donné la brève demi-vie du $^{99m}$Tc (6 heures), on peut s'attendre à ce que la dose d'irradiation délivrée au foetus soit inférieure à 1 mSv, lorsque celui-ci est nourri par du lait maternel 24 heures après administration de CEA-Scan [$^{99m}$Tc].

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet connu à ce jour.

## 4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables mineurs et spontanément résolutifs ont été signalés : 1) éosinophilie transitoire ; 2) nausées ; 3) bursite ; 4) urticaire ; 5) prurit généralisé ; 6) céphalées; 7) troubles gastriques et 8) fièvre.

Sur un total de plus de 500 patients ayant reçu le produit à ce jour, on a signalé un seul cas de crise épileptique de type grand mal, "éventuellement relié" à l'administration de CEA-Scan.

HAMA :
La présence d'HAMA et de fragments d'anticorps humains anti-souris a été rapportée chez des patients, tant avant qu'après l'injection du CEA-Scan (≤ 1 % des patients développent des HAMA en réponse à l'injection de fragments d'anticorps). Bien qu'aucune réaction d'hypersensibilité au CEA-Scan n'ait été observée à ce jour, ces réactions pourraient survenir, entraînant des réactions d'hypersensibilité, un choc anaphylactique, une maladie sérique voire la mort.

Pour tout patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. La radioactivité administrée doit être telle que la dose absorbée qui en découle soit aussi faible que possible, en gardant à l'esprit la nécessité d'obtenir l'information diagnostique.
L'exposition aux rayonnements ionisants peut théoriquement induire des cancers ou des anomalies héréditaires. L'expérience montre que pour les examens diagnostiques de médecine nucléaire, la fréquence des effets indésirables est très faible en raison des faibles doses utilisées.

Pour la plupart des examens de médecine nucléaire, la dose absorbée (dose efficace/EDE) est inférieure à 20 mSv. Des doses plus élevées peuvent se justifier dans certaines circonstances cliniques.

### 4.9 Surdosage

L'administration intraveineuse d'IgG intactes et de $F(ab')_2$ d'IMMU-4 à des doses thérapeutiques allant jusqu'à 25 mg n'a provoqué aucun effet indésirable grave. Les fragments Fab' se sont avérés moins immunogènes que les IgG intactes ou les fragments de $F(ab')_2$ .

Dans l'hypothèse, improbable, d'un surdosage en radioactivité avec le CEA-Scan, on peut réduire la dose absorbée par le patient en augmentant l'apport oral ou intraveineux de liquides afin de favoriser l'excrétion du produit marqué.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: radiopharmaceutique pour détection de tumeurs, ATC V09I A01.

Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique (V : Divers)

Aux concentrations et aux activités utilisées pour les examens de diagnostic, le CEA-Scan [$^{99m}$Tc] n'exerce aucun effet pharmacodynamique. Le CEA-Scan [$^{99m}$Tc] n'est pas spécifique du cancer colo-rectal, étant donné que l'antigène carcinoembryonnaire peut être également exprimé par d'autres cancers (voir section 4.4.4).

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques ont été effectuées après l'administration intraveineuse du produit. Une heure après l'injection, la concentration sanguine est de 63 % de sa valeur initiale, de 23 % à cinq heures et de 7 % à 24 heures. La période de distribution est d'environ une heure et la période d'élimination de 13 ± 4 heures. Dans les 24 premières heures suivant l'administration, 28 % du produit marqué sont excrétés dans l'urine.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Seules des études précliniques partielles ont été effectuées en utilisant le produit marqué ou non marqué. Ces études n'ont révélé aucun effet remarquable. Toutefois, aucune étude n'a évalué l'effet mutagène ou cancérigène, ni même d'éventuels effets sur la reproduction.

### 5.4 Dosimétrie

Pour ce produit, l'équivalent de dose efficace (EDE) résultant d'une activité administrée de 750 MBq est de 9,8 mSv pour un adulte de 70 kg.

Le technétium [$^{99m}$Tc] se désintègre avec l'émission d'un rayonnement gamma d'énergie de 140 keV et une demi-vie de 6 heures en technétium [$^{99}$Tc] qui peut être considéré comme quasi-stable.

La dosimétrie pour les différents organes est généralement faible. Comme on pouvait s'y attendre pour un petit fragment d'anticorps de bas poids moléculaire, la dose la plus élevée est délivrée aux reins. Les valeurs ont été calculées suivant la Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD). Les valeurs moyennes ont été calculées chez dix patients, sauf pour le rein (neuf patients), l'ovaire (huit patients) et les testicules (deux patients).

| Dosimétrie par organe (µGy/MBq)<br>CEA-Scan [$^{99m}$Tc] | | |
|---|---|---|
| Organe | Moyenne | ± Ecart Type |
| Vessie | 16,6 | 3,6 |
| Reins | 100,3 | 31,7 |
| Rate | 15,9 | 4,5 |
| Foie | 10,4 | 2,9 |
| Moelle osseuse | 9,9 | 2,0 |
| Poumons | 7,7 | 1,9 |
| Ovaires | 7,7 | 1,5 |
| Corps entier | 4,6 | 0,8 |
| Testicules | 4,5 | 0,6 |

Equivalent de dose efficace est de 13,1 µSv/MBq
Dose efficace 9,1 µSv/MBq

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Chlorure stanneux, dihydraté
Chlorure de sodium
Acide acétique
Acide chlorhydrique
Tartrate de sodium et de potassium, tétrahydraté
Acétate de sodium, trihydraté
Sucrose
Argon

### 6.2 Incompatibilités

Aucune connue à ce jour.

### 6.3 Durée de conservation

La durée de stabilité de la trousse conservée entre 2 et 8°C est de 24 mois à partir de la date de fabrication.

Après reconstitution et marquage, le produit doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 25°C) et utilisé dans les quatre heures suivant sa reconstitution.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Conservation de la trousse entre 2 et 8°C.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage

La trousse CEA-Scan contient un flacon.
Le flacon contient 1,25 mg de fragments d'anticorps monoclonaux CEA-Scan lyophilisés.

Le flacon est en verre de type I, conforme aux spécifications.

La fiole est fermée à l'aide d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle avec un sceau bleu détachable

d'un petit coup de doigt.

### 6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Lire attentivement toutes les instructions avant de commencer la préparation.

Toutes les étapes doivent être effectuées selon les règles d'asepsie et les précautions habituelles propres à la manipulation des radionucléides, conformément aux règlementations nationales en vigueur.

#### 6.6.1 Preparation et contrôle de la qualité

##### 6.6.1.1 Mode de préparation

1. Préparer 925 à 1100 MBq/mL de pertechnétate de sodium [$^{99m}$Tc] (quelqu'en soit le producteur commercial) en solution de chlorure de sodium isotonique.

2. Mettre en suspension le produit lyophilisé en introduisant les 925 à 1100 MBq de pertechnétate de sodium [$^{99m}$Tc] dans le flacon de CEA-Scan', protégé par du plomb.

3. Agiter en tournant le flacon pendant environ 30 secondes et s'assurer que tout le pertechnétate de sodium [$^{99m}$Tc] entre en contact avec l'anticorps. Laisser la réaction de marquage se dérouler pendant au moins cinq minutes. Ajouter 1 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium isotonique afin de faciliter le prélèvement. Mesurer l'activité du flacon dans un activimètre.

4. De l'activité mesurée, retirer une quantité suffisante du produit pour obtenir l'activité désirée (750 à 1000 MBq de $^{99m}$Tc, se reporter à la section Posologie et administration). Le CEA-Scan [$^{99m}$Tc] peut être utilisé de la cinquième minute à la quatrième heure après sa préparation; le CEA-Scan [$^{99m}$Tc] doit alors être conservé à température ambiante.

5. Avant administration, la solution doit être contrôlée visuellement pour y déceler la présence de particules ou une décoloration. Dans l'une ou l'autre de ces circonstances, le produit doit être jeté.

##### 6.6.1.2 Contrôle de qualité

Après marquage de l'anticorps, diluer un échantillon de 10 µl avec 1,5 mL de solution de chlorure de sodium isotonique. Déterminer la pureté radiochimique par chromatographie en couche mince sur support en fibres de verre imprégnées de gel de silice de 1 x 9 cm en utilisant comme solvant l'acétone. Lorsque le front du solvant est à moins de 1 cm de l'extrémité de la bande, la retirer, la couper en deux et placer chaque moitié dans un tube de verre. Compter chacun des tubes dans un compteur à scintillation, un activimètre ou encore à l'aide d'un lecteur de radiochromatogrammes. Calculer le pourcentage de technétium libre comme suit :

$$\% \text{ de technétium libre} = \frac{\text{Activité dans la partie supérieure de la bande X 100}}{\text{Activité totale}}$$

Le produit radiomarqué ne doit pas contenir plus de 10 % de technétium libre.

#### 6.6.2 Mise au rebut

Après usage, le récipient doit être jeté comme déchet radioactif.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Immunomedics B.V.

Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Pays-Bas

## 8. NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS

## 9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

## 10. DATE DE MISE A JOUR

**ANNEXE II**

**TITULAIRE DE L'(DES) AUTORISATION(S) DE FABRICATION ET CONDITIONS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCH*f***

## A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION

Fabricant du principe actif :

Immunomedics, Inc.
5 Bruce Street
Newark, New Jersey 07103
USA

Fabricant du mŽdicament fini :

Pharmacia, Inc.
Oncology Division
4272 Balloon Park Road, N.E.
Albuquerque, New Mexico 87109-5801
USA

Fabricant responsable de l'importation et de la libŽration par lots dans l'Espace Žconomique europŽen:

Mallinckrodt Medical B.V.
Westerduinweg 3
1755 Petten
Pays-Bas

Autorisation de fabrication dŽlivrŽe le 12 novembre 1991 par le Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk, Pays-Bas.

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

MŽdicament soumis ˆ prescription mŽdicale restreinte non renouvelable.

## C. ENGAGEMENTS PRIS PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCH*f*

### C.1 Engagements ˆ tenir apr s l'octroi de l'autorisation

La firme, apr s avoir ŽtŽ consultŽe (lettre datŽe du 21 mai 1996), s'est engagŽe ˆ soumettre ˆ l'AEEM les informations complŽmentaires demandŽes par le CSP selon le calendrier indiquŽ.

Aspects chimiques, pharmaceutiques et biologiques :

¥ - Les valeurs des limites proposŽes pour les produits intermŽdiaires et le produit fini, y compris celles proposŽes pour contr™ler l'intensitŽ relative du pic 4 correspondant au fragment Fab' et l'intensitŽ relative des cha”nes H et L (45Ê%), telles qu'elles sont mesurŽes par Žlectrophor se SDS-PAGE quantitative, doivent tre revues et modifiŽes tous les six mois ou apr s trois lots de production complets (selon le cas), en vue de leur restriction. Un rapport d'activitŽ devra tre soumis ˆ l'AEEM le 22 novembre 1996.

Aspects cliniques :

Les rŽsultats des Žtudes cliniques complŽmentaires ci-dessous, qui ont pour objet d'Žvaluer l'innocuitŽ et l'efficacitŽ de CEA-SCAN en administration multiple, seront soumis ˆ l'AEEM au plus tard le 31 dŽcembre 1998.

¥ - Evaluation de CEA-SCAN pour la classification des patients porteurs d'un cancer colorectal primitif opŽrable, suivie de la prŽdiction des rŽcidives chez les patients prŽsentant le stade B2, C ou D de la classification de Dukes. Ces patients seront soumis aux tests avant l'intervention chirurgicale et ceux qui auront subi une rŽsection totale feront l'objet d'un suivi avec administration de CEA-SCAN tous les 4-6 mois ou chaque fois qu'une tomodensitomŽtrie est effectuŽe. CEA-SCAN sera administrŽ aux patients tant que le test de recherche de fragment HAMA est ≤ 250 ng/ml (50 patients).

¥ - Suivi des patients ayant subi une rŽsection totale d'un cancer colorectal mŽtastatique diagnostiquŽ par CEA-SCAN. Ces patients recevront ˆ nouveau CEA-SCAN tous les 4-6 mois ou chaque fois qu'une tomodensitomŽtrie est effectuŽe et ce tant que le test de recherche de fragment HAMA est ≤ 250 ng/ml (50 patients).

¥ - Suivi des patients chez qui CEA-SCAN a mis en Žvidence des lŽsions positives non confirmŽes alors qu'elles étaient négatives avec d'autres mŽthodes diagnostiques. Cette Žtude a pour objet de dŽterminer si la positivitŽ de ces lŽsions peut tre confirmŽe dans le temps. CEA-SCAN sera de nouveau administrŽ tous les 6 mois tant que le test de recherche de fragment HAMA est ≤ 250 ng/ml et que les patients demeurent asymptomatiques (50 patients).

**C.2 Protocole de test avant libŽration par lots**

ConformŽment ˆ l'article 4 de la directive 89/342/CEE du Conseil du 3 mai 1989 concernant les mŽdicaments immunologiques, ce mŽdicament doit faire l'objet d'une libŽration par lots ˆ effectuer par l'autoritŽ nationale de contr™le compŽtente. Le comitŽ a adoptŽ le protocole de test suivant :

¥ AutoritŽ nationale de contr™le concernŽe :
National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), au Royaume-Uni

¥ MŽdicament ˆ tester :
CEA-SCAN

¥ Liste des tests ˆ effectuer :
- activitŽ (par test d'immunorŽactivitŽ) (85Ê% ± 10Ê%)
- Žpreuve de marquage (> 75Ê% de Fab'-SH)
- isoŽlectrofocalisation: IEF
- Žlectrophor se SDS-PAGE

¥ DurŽe proposŽe de la procŽdure de libŽration par lots :
Deux ans ou au moins dix lots de production complets du produit intermŽdiaire et du mŽdicament fini, avec des rapports annuels.
En fonction de la rŽgularitŽ des rŽsultats obtenus, la prolongation de cette procŽdure pourrait tre envisagŽe apr s discussion au sein du groupe de travail biotechnologie.
La mise sur le marchŽ au cours des deux prochaines annŽes ou au moins dix lots de production complets (selon le cas) est soumise ˆ la dŽlivrance d'un certificat de libŽration par lots.

¥ Les certificats de libŽration par lots ainsi que le rapport annuel devront tre transmis ˆ l'AEEM, ˆ la Commission europŽenne et ˆ la firme.

**ANNEXE III**

**ETIQUETAGE ET NOTICE POUR L'UTILISATEUR**

## A. ETIQUETAGE

**Etiquette d'emballage**

CEA-Scan (arcitumomab)
Trousse pour la préparation du CEA-Scan marqué au $^{99m}$Tc
Injecté par voie intraveineuse

**Contenu de l’emballage**

1 flacon poudre d'arcitumomab pour injection.
Chaque flacon contient 1,25 mg d'arcitumomab, tamponné entre pH 5 et 7; 0,29 mg du chlorure stanneux; du chlorure de sodium; du tartrate de potassium et de sodium; de l'acétate de sodium; du sucrose et de l'argon.

| | |
|---|---|
| Conserver à 2-8°C | Lot No. xxx |
| Ne pas congeler. | Date de péremption 00/00/00 |
| | N° AMM. xxxx |

Médicament soumis à prescription médicale

Ne pas laisser à la portée des enfants

Après usage, éliminer les déchets après décroissance de la radioactivité comme des déchets ordinaires.

**Immunomedics B.V.**
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Pays-Bas

**Etiquette de flacon**

1,25 mg d'arcitumomab lyophilisé; 0,29 mg de chlorure stanneux et stabilisants.

Pour usage intraveineux seulement.

Réhydrater avec pertechnétate de sodium $^{99m}$Tc stérile, non pyrogène

Conserver à 2-8°C

Ne pas congeler

Lot N$^{o}$ xxxx
Date de péremption 00/00/00
N° AMM. xxxx

IMMUNOMEDICS, B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Pays-Bas

**B. NOTICE POUR L'UTILISATEUR**

## NOTICE AU PATIENT

Veuillez lire cette notice attentivement. Elle ne contient pas toutes les informations que vous pourriez souhaiter connaître au sujet de votre examen ; alors n'hésitez pas à vous adresser à votre médecin ou votre infirmière si vous avez des questions.

### DENOMINATION

CEA-Scan est l'appellation commerciale de votre produit radiopharmaceutique. Son nom scientifique est arcitumomab (fragments d'anticorps monoclonaux d'anti ACE IMMU-4 Fab').

**COMPOSITION** : QUE CONTIENT CE PRODUIT ?

Chaque flacon en verre de 3 mL contient :

1,25 mg d'arcitumomab, tamponné à un pH entre 5 et 7; 0,29 mg du chlorure stanneux; du chlorure de sodium, du tartrate de sodium et de potassium; de l'acétate de sodium; du sucrose et de l'argon.

Un anticorps est une substance naturelle qui est produite par l'organisme et se lie aux substances étrangères pour mieux les éliminer de votre corps. Vous produisez de nombreux types différents d'anticorps. L'arcitumomab CEA-Scan est un type spécial d'anticorps qui se lie à la surface de certains types de cellules tumorales. Il est produit chez les souris et purifié de manière à pouvoir être utilisé chez l'homme. Lorsqu'il est combiné au technétium, isotope radioactif, puis injecté, il reconnaît certaines tumeurs et s'y fixe. Ceci aide votre médecin à établir un diagnostic et à évaluer l'étendue de votre maladie. Pour ce faire, le médecin utilise une caméra spéciale qui révèle les zones de fixation de radioactivité.

**FORME PHARMACEUTIQUE** : ASPECT DU PRODUIT

Poudre pour injection.

**CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE** : A QUOI EST UTILISE LE PRODUIT ?

Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique (V : Divers)

Le CEA-Scan sert à détecter dans l'organisme la présence de lésions d'origine colique ou rectale. Peu de temps après son marquage par le technétium, isotope radioactif, le produit sera injecté dans une de vos veines. Deux à cinq heures plus tard, vous serez placé sur une table d'examen et des images seront prises à l'aide d'une gamma caméra pour localiser l'emplacement de la ou des lésions. Avant l'examen, vous devez uriner pour vider votre vessie. On vous demandera peut-être de revenir le lendemain pour prendre d'autres clichés.

### NOM ET ADRESSE DU FABRICANT ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Immunomedics, B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Pays-Bas

Fabricant responsable de l'importation dans l'Union européenne

Mallinckrodt Medical, B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Pays-Bas

**INDICATIONS** : QUAND UTILISER LE PRODUIT ?

Le CEA-Scan est un fragment d'anticorps qui est lié à une substance radioactive connue sous le nom de technétium. Le CEA-Scan est utilisé chez les patients ayant des lésions du côlon ou du rectum, qui ont été diagnostiquées après un examen au microscope. L'anticorps peut se lier à la surface de certains types de lésions produisant un marqueur tumoral, l'antigène carcinoembryonnaire. Lorsque l'anticorps radioactif se lie à la tumeur, votre médecin peut alors localiser son emplacement en ayant recours à une gamma-caméra qui révèle des zones de radioactivité. Le médecin peut également évaluer l'étendue de la maladie et sa diffusion éventuelle à d'autres parties du corps. Ceci aidera votre médecin à estimer l'opportunité d'une intervention chirurgicale ou d'un autre type de traitement.

**CONTRE-INDICATIONS** : QUAND NE PAS UTILISER LE PRODUIT ?

Si vous savez que vous êtes allergique à une protéine de souris, parlez-en à votre médecin. Dans ce cas, vous ne devez pas recevoir le CEA-Scan à moins que votre médecin ne prenne certaines précautions et soit d'avis que le bienfait éventuel dépasse le risque encouru. Le CEA-Scan ne doit pas être injecté si vous êtes enceinte.

**INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION**

Aucune interaction n'a été décrite à ce jour.

**MISES EN GARDE** : CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AVANT DE RECEVOIR L'ADMINISTRATION DU PRODUIT.

Une forte réaction allergique peut survenir après l'injection du CEA-Scan. Par conséquent, votre médecin doit vous surveiller attentivement pendant une brève période de temps suivant l'administration du produit.

Si vous avez déjà reçu du CEA-Scan ou un autre produit à base d'anticorps de souris, votre médecin doit prélever un échantillon de votre sang pour l'analyser, afin de s'assurer que vous n'avez pas développé d'allergie à ce produit.

Si vous allaitez, vous devez suspendre transitoirement votre allaitement pendant au moins 24 heures après avoir reçu le CEA-Scan.

Si la solution préparée de CEA-Scan est décolorée ou contient des particules, elle ne doit pas être utilisée.

**POSOLOGIE** : QUELLE QUANTITE DE PRODUIT FAUT-IL UTILISER ?

Vous recevrez une seule dose d'environ 1 mg de CEA-Scan. Cette dose contiendra du technétium, isotope radioactif, dans une quantité variant entre 750 et 1000 MBq.

**MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION** : COMMENT LE PRODUIT VOUS EST-IL ADMINISTRE ?

Votre médecin préparera le CEA-Scan et le technétium, isotope radioactif, dans un volume de 5 à 10 mL. Un mg de CEA-Scan est marqué à l'aide de 750 à 1000 MBq de technétium. Cette substance sera ensuite injectée dans une de vos veines. Cette dose de radioactivité est sans danger et aura disparu de l'organisme au bout de 24 heures environ.

**FREQUENCE D'ADMINISTRATION** : COMBIEN DE FOIS LE PRODUIT VOUS SERA-T-IL ADMINISTRE

Le CEA-Scan est préparé pour une injection unique. Si votre médecin décide de répéter l'administration après quelques semaines ou quelques mois, une analyse de sang doit d'abord être effectuée pour s'assurer que vous n'avez pas développé une allergie au CEA-Scan.

**EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS**

**Effets indésirables**

Certains effets secondaires, bien que rares ont été signalés. Les symptômes possibles comprennent : nausées, troubles gastriques, maux de tête, démangeaisons, fièvre, rougeurs, faible augmentation du nombre de certains globules blancs désignés sous le nom d'éosinophiles (mais sans aucun symptôme apparent). Si l'un de ces effets survient ou tout autre effet non désiré après avoir reçu ce médicament, parlez-en à votre médecin.

**SURDOSAGE**

L'administration intraveineuse d'IgG intactes et de $F(ab')_2$ d'IMMU-4 à des doses thérapeutiques allant jusqu'à 25 mg n'a provoqué aucune réaction indésirable sévère. Les fragments Fab' se sont avérés moins immunogènes que les IgG intactes ou les fragments de $F(ab')_2$ .

Dans l'hypothèse, improbable, d'un surdosage en radioactivité avec le CEA-Scan, on peut réduire la dose absorbée par le patient en augmentant l'apport oral ou intraveineux de liquides afin de favoriser l'excrétion du produit marqué.

**DUREE DE CONSERVATION** : COMBIEN DE TEMPS LE PRODUIT PEUT-IL ETRE CONSERVE ET COMMENT ?

Le produit est conservé par le service de médecine nucléaire, au réfrigérateur et est disponible pour votre médecin. L'hôpital peut garder ce médicament pendant une période de deux ans à 2-8°C après sa fabrication. La date de péremption est mentionnée sur le flacon. Le produit ne doit pas être utilisé au-delà de cette date.

Après reconstitution et marquage, le produit doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 25°C) et utilisé dans les quatre heures suivant sa reconstitution.

**MODE D'EMPLOI, INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION**

Lire attentivement toutes les instructions avant de commencer la préparation.

Toutes les étapes doivent être effectuées selon les règles d'asepsie et les précautions habituelles propres à la manipulation des radionucléides, conformément aux règlementations nationales en vigueur.

**Utilisation de produits radiopharmaceutiques**

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par un personnel compétent dûment autorisé par les autorités compétentes pour l'utilisation et la manipulation des radionucléides.

Ce produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées, dans un environnement hospitalier autorisé. Sa réception, son stockage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations des organismes locaux compétents.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés par l'utilisateur de façon à satisfaire à la fois aux exigences de sécurité et de qualité pharmaceutiques. Les précautions particulières d'asepsie doivent être prises, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F.).

Après usage, le récipient doit être jeté comme déchet radioactif.

## PRÉPARATION ET CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

### Mode de préparation

1. Préparer 925 à 1100 MBq/mL de pertechnétate de sodium [$^{99m}$Tc] (quelqu'en soit le producteur commercial) en solution de chlorure de sodium isotonique.

2. Mettre en suspension le produit lyophilisé en introduisant les 925 à 1100 MBq de de pertechnétate de sodium [$^{99m}$Tc] dans le flacon de CEA-Scan', protégé par du plomb.

3. Agiter en tournant le flacon pendant environ 30 secondes et s'assurer que tout le pertechnétate de sodium [$^{99m}$Tc] entre en contact avec l'anticorps. Laisser la réaction de marquage se dérouler pendant au moins cinq minutes. Ajouter 1 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium isotonique afin de faciliter le prélèvement. Mesurer l'activité du flacon dans un activimètre.

4. De l'activité mesurée, retirer une quantité suffisante du produit pour obtenir l'activité désirée (750 à 1000 MBq de $^{99m}$Tc, se reporter à la section Posologie et administration). Le CEA-Scan [$^{99m}$Tc] peut être utilisé de la cinquième minute à la quatrième heure après sa préparation; le CEA-Scan [$^{99m}$Tc] doit alors être conservé à température ambiante.

5. Avant administration, la solution doit être contrôlée visuellement pour y déceler la présence de particules ou une décoloration. Dans l'une ou l'autre de ces circonstances, le produit doit être jeté.

### Contrôle de qualité

Après marquage de l'anticorps, diluer un échantillon de 10 µl avec 1,5 mL de solution de chlorure de sodium isotonique. Déterminer la pureté radiochimique par chromatographie en couche mince sur support en fibres de verre imprégnées de gel de silice de 1 x 9 cm en utilisant comme solvant l'acétone. Lorsque le front du solvant est à moins de 1 cm de l'extrémité de la bande, la retirer, la couper en deux et placer chaque moitié dans un tube de verre. Compter chacun des tubes dans un compteur à scintillation, un activimètre ou encore à l'aide d'un lecteur de radiochromatogrammes. Calculer le pourcentage de technétium libre comme suit :

$$\% \text{ de technétium libre} = \frac{\text{Activité dans la partie supérieure de la bande X 100}}{\text{Activité totale}}$$

Le produit radiomarqué ne doit pas contenir plus de 10 % de technétium libre.

## DATE DE DERNIERE REVISION DE LA NOTICE :

AUTRES INFORMATIONS

Pour toute information concernant ce produit, contacter le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

**ÖSTERREICH**
Alser Straße 25
1080 Vienna
Tel. 43.1.43.95.65

**ITALIA :**
Casella Postale 10370
20110 Milan
Tel 39.2.66.32.11

**BELGIQUE / BELGIE / LUXEMBOURG :**
Rue de la Pépinière 1, boîte 3
Boomwekerijstraat 1. bus 3
1000 Brussels
Tel. 32.2.511.8086

**NEDERLAND :**
Westerdiunweg 3
1755 ZG Petten
Tel. 31.224.567890

**DANMARK :**
Arhusgade 108E
DL2100- Copenhagen-O
Tel. : 45.35.433077

**PORTUGAL :**
Avda. de San Pablo, 28
28820 Coslada (Madrid)
Tel. 34.1.669.72.78

**SUOMI :**
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa
Tel. 358.0852.01785

**ESPAÑA:**
Avda. de San Pablo, 28
28820 Coslada (Madrid)
Tel. 34.1.669.72.78

**FRANCE :**
26, rue Gustave-Madiot
B.P.3
91923 Bondoufle Cedex
Tel. 33.1.69.11.83.60

**SVERIGE:**
P.O. Box 397
58104 Linkoping

**DEUTSCHLAND :**
Josef-Dietzgen-Straße 1
D-53771 HENNEF/SIEG 1

**UNITED KINGDOM / IRELAND :**
11, North Portway Close
Round Spinney
Northampton NN3 4RQ
tel. 44.1.604.646132

**UNITED KINGDOM / IRELAND :**
3, Granitefield
Rochestown Avenue
Dun Laoghaire, County Dublin
Dublin
Tel 353.1.285.3659

□□□□□□□
119 Kifissias Ave.
15124 Athens
Tel. 30.1.61.27.100
Tel. 30.1.61.27.101